

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> : <b>A61K 38/13 // (A61K 38/13, 31:355)</b></p>		<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/11039</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>27. April 1995 (27.04.95)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP94/03274</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>30. September 1994 (30.09.94)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>P 43 36 163.3 22. Oktober 1993 (22.10.93) DE</b></p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): <b>HEXAL PHARMA GMBH [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLOKKERS, Karin [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).</b></p> <p>(74) Anwälte: <b>BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters &amp; Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).</b></p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: <b>PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING CYCLOSPORINE A AND <math>\alpha</math>-TOCOPHEROL</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>PHARMAZETISCHE ZUSAMMENSETZUNG MIT CYCLOSPORIN A UND ALPHA-TOCOPHEROL</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a pharmaceutical composition which consists of or contains cyclosporine A and <math>\alpha</math>-tocopherol or one of its derivatives.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, die aus Cyclosporin A und <math>\alpha</math>-Tocopherol oder einem seiner Derivate besteht oder sie enthält.</p>			

***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG MIT CYCLOSPORIN A UND ALPHA-TOCOPHEROL

### 1. Gebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine wirksame Menge Cyclosporin A in Kombination mit Vitamin E., Vitamin E-Derivaten oder Vitamin E-Konzentraten enthalten, bei denen natürliches Vitamin E neben Pflanzenölbestandteilen vorliegt.

### 2. Stand der Technik

Cyclosporin A ist ein zyklisches, wasserunlösliches, unpolares Undekapeptid. Die Verbindung ist ein gut wirksames Immunsuppressivum, gewonnen aus Pilzkulturen (Cane et al., Transplant TROC. 13: 349-358 (1981); Ferguson et al., Surgery 92: 175-182 (1982)). Der Arzneistoff wird zur Vorbeugung der Abstoßung transplantierter allogener Organe eingesetzt (Bennett & Norman, Arzn. Rev. Med. 37, 215-224 (1986); Van Basen, Surg. Clin. North Am. 66, 435-449 (1986)). Seine immunsuppressive Wirkung beruht auf einer selektiven Hemmung der Zellfunktion, die ein Überlben

- 2 -

von z. B. Herztransplantaten ohne Myelozytensuppression erlaubt (Myers et al, New England Journal of Medicine 311: 699 (1984)). Zusätzlich zur Verwendung bei Transplantationen haben neuere klinische Prüfungen gezeigt, daß Cyclosporin A bei der Behandlung einer großen Anzahl von Autoimmunerkrankungen wirksam ist. Beispielsweise wurden klinische Prüfungen zur Behandlung von Polymyositis, systemischem Lupus Erythematodes, Rheumatischer Arthritis oder sogar von jugendlichem insulinabhängigen Diabetes durchgeführt (siehe die entsprechenden Kapitel in: Cyclosporine in Autoimmune Diseases, Herausgeber Schindler, Springer Verlag, Berlin 1985).

Cyclosporin ist ein lipophiles Molekül mit einem Molekulargewicht von 1202 Dalton. Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit und der hohen Lipophilie des Cyclosporin A besitzen dessen pharmazeutische Zusammensetzungen mit üblichen festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen oft Nachteile. So werden die Cyclosporine aus solchen Zusammensetzungen nicht zufriedenstellend resorbiert (Cavanak & Sucker, Formulation of Dosage Forms, Prog. Allergy 38, 65-72 (1986)), oder die Zusammensetzungen werden nicht gut vertragen, oder sie sind bei der Lagerung nicht genügend stabil, beispielsweise gegen die Auskristallisation des Cyclosporins. Oft ist die gelöste Konzentration in Relation zur Dosis von bis zu 1 g täglich niedrig, z. B. nur 3 %, was die Einnahme von 30 g Lösung bedeutet. Eine höhere Löslichkeit wird in DE-B-2 907 460 angeführt, worin eine Lösung von Cyclosporin in Pflanzenöl wie Olivenöl oder Maisöl, Ethanol und einem Emulgator aus einem nichtionischen Ester eines Triglyzerids mit einem Polyalkylenglycol beschrieben wird. Beispiele der von diesem Patent bevorzugt angegebenen Zusammensetzungen sind Trinklösung, Trinkemulsion, Injektionslösung und in Kapseln befindliche Lösung.

Die Verabreichung der obigen Zusammensetzung erfolgt vorzugsweise intramuskulär, oder subkutan, oder insbesondere oral. Cyclosporin A, appliziert mit obigen Arzneiformen, zeichnet sich durch eine gute Bioverfügbarkeit aus. Nach der Resorption bindet

- 3 -

die Substanz schnell an Plasmaproteine und hat eine terminale Halbwertszeit von 24 Stunden. Es wird zu einem hohen Prozentsatz in der Leber metabolisiert, wobei die biliäre Exkretion die Haupteliminationsroute ist (Beveridge, Cyclosporin A; in: Proceedings of International Symposium, Cambridge, Herausgeber White, Seiten 35-44 (1982)).

Trotz des großen Wertes als Immunsuppressivum ist die klinische Verwendung von Cyclosporin durch die Hauptnebenwirkung bei der chronischen Anwendung limitiert, die in der Nephrotoxizität des Wirkstoffes selber besteht (Van Buren, Surg. Clin. North Am. 66, 435-449 (1986)). Auch in etwa 80 % der Nierentransplantationspatienten tritt Nierentoxizität auf (Kahan, Dial. Transplant. 12: 620-30 (1983)), und zwar durch diese substanzimmanente Nebenwirkung, die zum Schutz des Transplantates vor der Abstoßung angewendet wird.

Häufige Nebeneffekte von Cyclosporinbehandlungen bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen schließen der Nephrotoxizität, die Hypertension, Hyperkaliämie, Hyperurikoämie, Hepatotoxizität, Anämie, Hypertrichiose, Gingivalhyperplasie, gastrointestinale Nebenwirkungen, Tremor und Paresthesien ein (Von Graffenried et al., Cyclosporine in Autoimmune Diseases, Herausgeber Schindler, Springer Verlag, Berlin, Seiten 59-73 (1985)). Von den hier zitierten Nebenwirkungen ist die häufigste die Nephrotoxizität. Die akute, durch Cyclosporin induzierte Nephrotoxizität ist dosisabhängig und korreliert mit den Cyclosporinblutspiegeln. Sie ist reversibel nach Dosisreduktion oder nach Beendigung der Cyclosporintherapie (Chapman et al., Lancet I: 128 (1985)).

Akute Cyclosporin-nephrotoxizität geht morphologisch einher mit tubulären Läsionen, die durch Einschlußkörperchen, isometrische Vakuolisierung und Mikrokalzifizierung gekennzeichnet sind (Mihatsch et al., Transplant. Proc. 15: 2821 (1983)). Dieses führt zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, wie anhand des schnellen Anstiegs von Serumkreatinin in cyclosporinbehandelten Patienten rkannt werden kann. Ein Grund dafür könnte

- 4 -

die Störung der Mikrozirkulation durch Interaktion von Cyclosporin mit der lokalen Prostacyclinsynthese sein (Neild et al.; in: Cyclosporine, Herausgeber Kahan, Gruen & Stratton, Orlando, Florida, Seite 182 (1984)).

Obwohl der Mechanismus der renalen Dysfunktion noch nicht vollständig aufgeklärt ist, konnte gezeigt werden, daß die renale Synthese von Thromboxan während des Fortschreitens von immun- und nicht immunvermittelten Modellen renaler Schädigung auftritt (Lianos et al., J. Clin. Invest. 72: 1439-1448 (1983); Okegawa et al., J. Clin. Invest. 71: 81-90 (1983)). Thromboxan ist ein Prostanoid und damit Metabolit der Arachidonsäure aus dem Cyclooxygenasezyklus. Die anderen Prostanotide sind Prostaglandine und Prostacycline. Prostanotide sind sehr wirksame Mediatoren, die während immunologisch erzeugter Entzündungsprozesse entstehen. Sie können grundlegend die renale Hämodynamik ändern (Mortley; in: Lymphokines, Herausgeber Pic, Academic Press, New York, 4: 377-391 (1981)).

EP-A-20 305 400 beschreibt die Zusammenhänge zwischen gestörter Prostanoidsynthese und Nephrotoxizität. Danach geht die Verabreichung von Cyclosporin mit einer erhöhten Synthese von Thromboxan B<sub>2</sub>, einem Mediator von Entzündungen, einher. Cyclosporin soll dementsprechend ebenfalls die Bildung von Prostaglandinen der E-Serie, ebenfalls Entzündungsmediatoren, fördern. Die Abstoßung menschlicher Nierentransplantate konnte in Verbindung gebracht werden mit einem schnellen Anstieg von renal eliminiertem Thromboxan B<sub>2</sub>.

EP-A-0 305 400 beschreibt ferner den Einsatz von w3-ungesättigten Fettsäuren in Kombination mit Cyclosporin A zur Hemmung der Prostaglandin- bzw. Thromboxanbildung.

Ein Nachteil einer längerfristigen w3-Fettsäuregabe liegt in der Ausbildung eines Vitamin E-Mangelzustandes. Mangelzustände sind z. B. Hämolyse und eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten. Im Tierexperiment führt Vitamin-E-Mangel zu degenerativen Mus-

- 5 -

kelveränderungen, Kreatinurie, erhöhter Hämolyse der Erythrozyten und zur Beeinflussung bestimmter Hormone und Enzyme sowie des Protein- und Arachidonsäurestoffwechsels (Machlin, Vitamin E.; in: Machlin, Handbook of Vitamins: Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects, Seiten 99-145, Marcel Dekker, New York, 1984).

Ein weiterer Nachteil dieser Zusammensetzung mit w3-ungesättigten Fettsäuren (Fischölen) ist die offenbar geringe zu erreichende Wirkstoffkonzentration in diesem Öl. So beschreibt EP-A-0 305 400 lediglich eine Konzentration mit 12,5 mg Cyclosporin A pro Gramm Fischöl. Bei einer üblichen täglichen Dosis von mehr als 300 mg Cyclosporin A bedeutet das eine Gesamteinnahmемenge von etwa 24 Gramm der Zubereitung, bei 1 g Cyclosporin A von 80 g Zubereitung. Dieses ist eine für Patienten unzumutbar hohe Ölmenge, die beispielsweise in Weichgelatinekapseln verkapselt zu einer täglichen Einnahme von 24 Kapseln mit 300 mg Cyclosporin A führen würde. Die parenterale Applikation per Infusion würde bei einer, optimistisch gerechnet, 10-proz. Ölhaltigen Infusionsemulsion eine Menge von ca. 240 ml Emulsion mit 300 mg Cyclosporin A bedeuten, ein Volumen, das nur über längere Zeit infundiert werden kann. Beide Aspekte stehen einer chronischen Anwendung, wie sie bei Transplantationspatienten notwendig ist, absolut entgegen.

Die Formulierungen entsprechend der DE-B-2 907 460 zeichnen sich zwar durch ein sehr hohes Lösungsvermögen für Cyclosporin A aus, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur Pflanzenöle umfassen, die keinerlei Prostaglandin- oder Thromboxansynthese-hemmende Stoffe enthalten. Das heißt, daß durch diese Zubereitungen die Nephrotoxizität des Cyclosporin A nicht gehemmt wird. Die im Handel befindliche parenterale Lösung des Cyclosporin A (Sandimmun®, Firma Sandoz) enthält in 1 ml Lösung 50 mg Cyclosporin A, 32,9 % Ethanol und 650 mg Cremeopher EL, ein ethoxyliertes, hydriertes Rizinusöl. Neben der Ethanolmenge von 2 g pro Anwendung, die eine Belastung für die Lber darstellt, ist nach Literaturberichten Cremeopher EL nephrotoxisch ähnlich wie Cyclosporin A.

selber (Thiel et al., Clin. Nephrol. 25 (Suppl. 1), 540-542 (1986); Finn et al., Renal Failure 11, 3-15 (1989)). So führt Cremeopher EL in der isolierten, perfundierten Ratteniere zu einer deutlichen renalen Vasokonstriktion mit reduziertem renalen Blutfluß und tubulärer Dysfunktion (Besarab et al., Transplantation 44, 195-201 (1987); Luke et al., Transplantation 43, 795-799 (1987)). Im weiteren verursacht Cremeopher EL anaphylaktische Reaktionen bis zum Schock (Chapuis et al., Engl. J. Med. 312, 1259 (1985), Leunissen et al., Lancet 1, 637 (1986); Magalini et al., Transplantation 42, 443-444 (1986)). Als Ursache der anaphylaktoiden Reaktion wurde Cremopher EL angesehen, da es zu Histaminliberation führt (Ennis et al., Agents Action 12, 64-80 (1982)). In einigen Therapiefällen mit der i. v. Lösung wurde die allergische Reaktion bei der ersten Anwendung am Menschen beobachtet (Friedman et al., Am J. Med 78, 343-345 (1985); Magalini et al., Transplantation 42, 443-444 (1986)). Nachteil der handelsüblichen parenteralen Zubereitung ist demnach der Inhaltsstoff Cremopher EL. Eine Formulierung ohne diesen Hilfsstoff ist anzustreben, um die obigen Nebenwirkungen zu vermeiden und die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen.

Die günstigen immunsuppressiven Eigenschaften von Cyclosporin A werden bei der Behandlung der Psoriasis ausgenutzt. Aufgrund seines hohen Molekulargewichts und seiner sehr hohen Lipophilie ist jedoch Cyclosporin A nicht imstande, intakte Haut, speziell das Stratum Corneum, zu durchdringen. Aus diesem Grunde werden schwere Psoriasisfälle mit der oralen und parenteralen Cyclosporingabe behandelt. Nachteil dieser Anwendung sind die systemischen Nebenwirkungen auf den Kreislauf (Hypertonie) und die Nierenfunktion. Topische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, womit die systemischen Nebenwirkungen reduziert würden, benötigen Resorptionsförderer wie z. B. Propylenglycol und Azone (Duncan et al., British Journal of Dermatology 123: 631-640 (1990)). Nun ist aber gerade von Azone bekannt, daß seine permeationsfördernden Eigenschaften auf eine Störung oder sogar Zerstörung der Schutzfunktion des Stratum Corneum zurückzuführen

- 7 -

sind. Propylenglycol führt zu einem Austrocknen der Haut. Beide Substanzen würden also eher der Abheilung der Psoriasis hinderlich als förderlich sein. Aus diesem Grunde wäre eine topische Zubereitung mit einem therapeutisch ausreichenden Cyclosporin-A-Gehalt in Kombination mit den Heilungsprozeß fördernden Stoffen wünschenswert. Darüber hinaus sollte die Kombination die Permeation des Cyclosporin A durch intakte Haut fördern.

### **3. Aufgabe der Erfindung**

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein vorteilhaftes Lösungsmittelsystem zu finden, das Cyclosporin A in ausreichernder Menge löst, so daß es in der therapeutisch gebräuchlichen täglichen Dosierung oral eingenommen werden kann, die nephrotoxische Wirkung reduzieren kann, bei topischer Applikation sowohl die Hautpermeation fördern als auch den Heilungsprozeß bei der Behandlung der Psoriasis unterstützen kann und zudem eine parenterale Applikation mit guter Verträglichkeit gewährleistet.

### **4. Beschreibung der Erfindung**

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch eine pharmazeutische Zubereitung gelöst, die aus Cyclosporin A und  $\alpha$ -Tocopherol oder eines seiner Derivate besteht oder sie enthält.

Diese pharmazeutische Zubereitung kann durch  $\alpha$ -Tocopherol-Succinat,  $\alpha$ -Tocopherol-Acetat oder D- $\alpha$ -Tocopherolpolyethylenglykol-1000-Succinat als  $\alpha$ -Tocopherol-Derivat gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an  $\alpha$ -Tocopherol in Form eines  $\alpha$ -Tocopherol-Konzentrats in Pflanzenöl gekennzeichnet sein.

- 8 -

Die pharmazeutische Zubereitung kann durch Vermischen von Cyclosporin A mit einem  $\alpha$ -Tocopherol-Konzentrat in Pflanzenöl erhältlich sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an  $\alpha$ -Tocopherol oder an einem seiner Derivate von bis zu 900 % auf Basis von Cyclosporin A gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an Cyclosporin A  $\geq 10$  % auf Basis der Zusammensetzung gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch seinen Gehalt an Ethanol oder Isopropanol als Verarbeitungshilfsmittel insbesondere in Mengen bis 20 % gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an einem Emulgator gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann ferner durch einen Gehalt an Verdickungsmittel gekennzeichnet sein.

Die pharmazeutische Zubereitung kann schließlich in Form eines Injektionskonzentrats für Parenteralia mit dafür üblichen physiologisch verträglichen Hilfsstoffen vorgesehen werden.

Erfnungsgemäß wurde also überraschend gefunden, daß  $\alpha$ -Tocopherol, sowie seine chemischen Derivate wie  $\alpha$ -Tocopherol-Succinat und D- $\alpha$ -Tocopherolpolyethylenglycol-1000-Succinat und  $\alpha$ -Tocopherol-Acetat, insbesondere aber hochkonzentrierte Konzentrate von D- $\alpha$ -Tocopherol in Pflanzenölen, ein ausgezeichnetes Lösungsvermögen für Cyclosporin A aufweisen, gleichzeitig die Synthese von Prostanoiden wie Prostaglandinen und Thromboxanen hemmen, was zur Reduktion der Nephrotoxizität und zum Abklingen von Entzündungsreaktionen in der Haut ausgenutzt werden kann und

- 9 -

gleichzeitig die Resorption von Cyclosporin A durch die intakte Haut fördert. Weiterhin können erfindungsgemäß Lösungen, gegebenenfalls unter Zuhilfenahme von physiologisch verträglichen üblichen Hilfsstoffen zur Herstellung von Parenteralia zu Injektionskonzentraten formuliert werden. Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Lösungen besteht neben der Erzielung hoher Konzentrationen an gelöstem Cyclosporin A von über 10 % darin, daß D-a-Tocopherol als natürliches Vitamin E und seine Derivate Eigenwirkungen besitzen, die einerseits toxischen Wirkungen von Cyclosporin A bei den üblichen hohen Dosen bei oraler und parentaler Anwendung entgegenwirken und andererseits den beabsichtigten immunsuppressiven Effekt bei der topischen Behandlung der Psoriasis über die resorptionsfördernde Wirkung verstärken.

So beeinflußt Vitamin E den Arachidonsäurestoffwechsel im Sinne einer Hemmung der Prostaglandin-, Thromboxan- und Leukotriensynthese und einer Erhöhung der Prostacyclinbildung. Diese Eigenschaften stehen mit einer biologischen Entzündungshemmung und mit thrombotischen Erkrankungen in Zusammenhang (Machlin, Vitamin E.; in: Machlin, Handbook of Vitamins: Nutritional, Biochemical and Clinical Aspects, Seiten 99-145, Marcel Dekker, New York, 1984). Vitamin E kann nach oraler Einnahme ebenfalls die Aktivität nicht steroidaler entzündungshemmender Arzneistoffe fördern (Bertolini et al., Rivista di Pharmakologia et Therapia 8, Seiten 27-34 (1982); Klein & Blankenhorn, Vergleich der klinischen Wirksamkeit von Vitamin E und Diclofenac Natrium bei Spondylitis Akylosans (Morbus Bechterew), Vitaminspur 2, Seiten 137-142 (1987)). Nach topischer Anwendung permeiert Vitamin E sehr gut das Stratum Corneum. Es wurden quantitative Resorptionsstudien an der Haut von Versuchstieren durchgeführt. So wurde 16 Stunden nach Applikation von 300 µg einer 5-proz. Vitamin E-Lösung in Ethanol pro cm<sup>2</sup> 10,7 % Vitamin E in der Hornschicht und ca. 40,9 % in darunterliegenden Hautschichten wiedergefunden (Djerassi et al., Vitamin E: Biochemical function and its role in cosmetics, Drug & Cosmetic Industry 13: Nr. 1, Seiten 29-31, 34, 78 (1986)). Lokal appliziert wirkt Vitamin E

- 10 -

als membranstabilisierendes Antioxydans und hemmt die Freisetzung von Histamin und hydrolytischen Enzymen z. B. aus den Mastzellen und den Lysosomen durch Stabilisierung ihrer Membranen. Ebenfalls hemmt es die Synthese bestimmter Prostaglandine, desaktiviert Sauerstoffradikale und entgiftet entsprechende Folgeprodukte (Sies, Bildung von Superoxidradikalen und Peroxiden; in: Superoxiddismutase - Biochemie und therapeutischer Einsatz; Herausgeber Puhl & Ries, Perimed Verlag, Erlangen, 1982). Zudem erhöht Vitamin E die Hautfeuchtigkeit und wirkt quasi als Okklusionsmittel. Alle diese beschriebenen Eigenschaften sind bei der Behandlung der Psoriasis von Vorteil.

Cyclosporin A löst sich nun völlig unerwartet in einer so hohen Konzentration > 10 % in Vitamin E-Zubereitungen wie Vitamin E-Konzentraten (Copherol F 1300), so daß die Kombination als Lösung therapeutisch sinnvoll sowohl in Weichgelatinekapseln als auch in topischen Formulierungen einsetzbar ist. Die Formulierungen können dabei zur Unterstützung der Verarbeitbarkeit geringe Mengen Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol in Mengen bis 20 % der Gesamtformulierung als auch zur Förderung der Benetzung physiologisch verträgliche oberflächenaktive Stoffe enthalten, das heißt Emulgatoren. Sowohl oral als topisch verträgliche Emulgatoren sind beispielsweise Phospholipide wie Lecithine, Lysolecithine, Ethoxylierungsprodukte von Fettsäuren und Fetten, Alkaliseifen, Sucroseester und andere, ohne darauf beschränkt zu sein. Des Weiteren können die Formulierungen Verdickungsmittel wie kolloidale Kieselsäure oder Polyacrylsäure oder Polyacrylsäurederivate oder Cellulosederivate sowie Antioxydantien und Geschmackshilfsstoffe enthalten.

## 5. Beispiele

### Beispiel 1: Zusammensetzung für eine Weichgelatinekapsel

Cyclosporin A	100 mg
Tocopherol (Copherol F1300)	900 mg

- 11 -

**Beispiel 2: Zusammensetzung für eine Weichgelatinekapsel**

Cyclosporin A	100 mg
Ethanol	100 mg
Sojalecithin	200 mg
Tocopherol (Copherol F1300)	600 mg

**Beispiel 3: Zusammensetzung für eine Weichgelatinekapsel**

Cyclosporin A	125 mg
Ethanol abs.	125 mg
D- $\alpha$ -Tocopherol	325 mg
D- $\alpha$ -Tocopherylethylenglycol- -1000-Succinat	425 mg

**Beispiel 4: Topische Zubereitung**

Cyclosporin A	10 mg
Tocopherol (Copherol F1300)	90 mg
Lecithin	100 mg
Isopropanol	200 mg
Polyacrylsäure	15 mg
Triethanolamin	5 mg
Wasser ad	1000 mg

**Beispiel 5: Injektionskonzentrat**

Cyclosporin A	50 mg
Tocopherol (Copherol F1300)	100 mg
Lecithin	200 mg
Ethanol	100 mg
Eutanol	500 mg

**Patentansprüche**

1. Pharmazeutische Zubereitung, bestehend aus oder enthaltend Cyclosporin A und  $\alpha$ -Tocopherol oder eines seiner Derivate.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch  $\alpha$ -Tocopherol-Succinat,  $\alpha$ -Tocopherol-Acetat oder D- $\alpha$ -Tocopherolpolyethylenglykol-1000-Succinat als  $\alpha$ -Tocopherol-Derivat.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an  $\alpha$ -Tocopherol in Form eines  $\alpha$ -Tocopherol-Konzentrats in Pflanzenöl.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 3, erhältlich durch Vermischen von Cyclosporin A mit einem  $\alpha$ -Tocopherol-Konzentrat in Pflanzenöl.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an  $\alpha$ -Tocopherol oder an einem seiner Derivate von bis zu 900 % auf Basis von Cyclosporin A.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Cyclosporin A  $\geq$  10 % auf Basis der Zusammensetzung.

- 13 -

7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch seinen Gehalt an Ethanol oder Isopropanol als Verarbeitungshilfsmittel insbesondere in Mengen bis 20 %.
8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem Emulgator.
9. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verdickungsmittel.
10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form eines Injektionskonzentrats für Parenteralia mit dafür üblichen physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/EP 94/03274A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K38/13 // (A61K38/13, 31:355)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LANCET (UNITED KINGDOM), 1991, VOL. 338, NO. 8761, PAGE(S) 212-215, Sokol R.J. et al 'Improvement of cyclosporin absorption in children after liver transplantation by means of water-soluble vitamin E' see page 212, paragraph 1 ---	1,2
X	INN. MED. (GERMANY), 1992, VOL. 19, NO. 2, PAGE(S) 52-55, Gutzler F. 'BIOVERFUGBARKEIT VON CICLOSPORIN' see page 54, column 3, paragraph 3 - page 55, column 1, paragraph 2 ---	1,2
X	WO,A,87 02219 (THE LIPOSOME COMPANY, INC.) 23 April 1987 see claims 104-108 -----	1,2

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'B' earlier document but published on or after the international filing date
- 'C' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'D' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

21 December 1994

Date of mailing of the international search report

06.01.95

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

## Authorized officer

Leherte, C

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03274

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-8702219	23-04-87	US-A-	4861580	29-08-89
		AU-A-	6543786	05-05-87
		CA-A-	1315678	06-04-93
		CA-A-	1333049	15-11-94
		EP-A-	0243446	04-11-87
		EP-A-	0460720	11-12-91
		JP-T-	63501569	16-06-88
		US-A-	5330689	19-07-94
		US-A-	5041278	20-08-91
		US-A-	5234634	10-08-93

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nales Aktenzeichen  
PCT/EP 94/03274

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K38/13 // (A61K38/13, 31:355)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LANCET (UNITED KINGDOM), 1991, VOL. 338, NO. 8761, PAGE(S) 212-215, Sokol R.J. et al 'Improvement of cyclosporin absorption in children after liver transplantation by means of water-soluble vitamin E' siehe Seite 212, Absatz 1 ---	1,2
X	INN. MED. (GERMANY), 1992, VOL. 19, NO. 2, PAGE(S) 52-55, Gutzler F. 'BIOVERFUGBARKEIT VON CICLOSPORIN' siehe Seite 54, Spalte 3, Absatz 3 - Seite 55, Spalte 1, Absatz 2 ---	1,2
X	WO,A,87 02219 (THE LIPOSOME COMPANY, INC.) 23. April 1987 siehe Ansprüche 104-108 -----	1,2

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum der Abschlusses der internationalen Recherche

Anmeldedatum des internationalen Rechercheberichts

21. Dezember 1994

06.01.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 94/03274

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-8702219	23-04-87	US-A-	4861580	29-08-89
		AU-A-	6543786	05-05-87
		CA-A-	1315678	06-04-93
		CA-A-	1333049	15-11-94
		EP-A-	0243446	04-11-87
		EP-A-	0460720	11-12-91
		JP-T-	63501569	16-06-88
		US-A-	5330689	19-07-94
		US-A-	5041278	20-08-91
		US-A-	5234634	10-08-93